UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 19

FACULTÉ DE MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MALADIE DE WERLHOF

CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Décembre 1910

PAR

E. GACHON

Né à Cournonterral (Hérault), le 29 Mai 1886

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse { Baumel, professeur, *président* ; Ducamp, professeur ; Leenhardt, agrégé ; Euzière, agrégé. } *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

1910

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER **N° 19**

FACULTÉ DE MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MALADIE DE WERLHOF

CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Décembre 1910

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

E. GACHON

Né à Cournonterral (Hérault), le 29 Mai 1886

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse (Baumel, professeur, *président* ; Ducamp, professeur ; Leenhardt, agrégé ; Euzière, agrégé.) *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻)..... DOYEN
SARDA..... ASSESSEUR
IZARD..... SECRÉTAIRE

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. GRASSET (✻). Chargé de l'enseignement de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT (✻).
Thérapeutique et matière médicale.....	HAMELIN (✻).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✻).
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et Histoire naturelle médicale.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (✻).
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (✻).
Chimie médicale.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et Toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL.
Anatomie pathologique.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS H.
Pathologie et thérapeutique générales.....	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.

Professeurs adjoints : M. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : M. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT
Secrétaire honoraire : M. H. GOT

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.....	MM. VEDEL agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.....	VIRES, agrégé libre.
Pathologie externe.....	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique.....	DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.....	PUECH, prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, prof. adj.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GALAVIELLE.	MM. LAGRIFFOUL.	MM. DERRIEN
VEDEL.	LEENHARDT.	DELMAS PAUL.
POUJOL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIÈRE.
GRYNFELTT ED.	CABANNES	LECERCLE

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de piété filiale.

A MA GRAND'MÈRE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

E. GACHON.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUMEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

E. GACHON.

AVANT-PROPOS

En terminant nos études, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos Maîtres distingués, qui nous ont si bien dirigé à l'hôpital ou à la Faculté. Ce sont eux qui nous ont appris à aimer la médecine, en nous aidant à la mieux connaître, par leur enseignement pratique et précis.

Nous remercions tout particulièrement :

M. le professeur Baumel, dans le service duquel nous avons fait de nombreux stages, apprenant par ses leçons la pathogénie et la clinique spéciale à l'enfant. Nous sommes profondément reconnaissant à ce Maître, pour le grand honneur qu'il nous a fait, en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous adressons à M. le professeur Ducamp, qui a bien voulu être notre juge, l'expression de notre inaltérable reconnaissance ; ses leçons à la Faculté, si claires et si précises, resteront longtemps gravées dans notre mémoire.

Nous n'oublierons pas non plus l'enseignement de M. le professeur Rauzier ; sa méthode pour l'interrogatoire et l'examen du malade nous guidera toujours dans notre carrière médicale.

Nous n'avons qu'à nous louer de la bienveillance que nous a témoignée M. le professeur agrégé Leenhardt. A ce Maître aimable qui, par ses conseils, nous a facilité la dernière étape de nos études, nous offrons l'expression de notre vive gratitude et de notre entier dévouement.

Nous n'aurions garde d'oublier : M. le professeur agrégé Euzière, M. le docteur Gaujoux, chef de clinique médicale, que nous remercions tout particulièrement pour les conseils

qu'il a bien voulu nous donner au cours de notre modeste travail.

Pendant notre séjour à Montpellier, nous avons contracté des amitiés fortes que cinq années d'études communes n'ont fait qu'affermir. Nous garderons le meilleur souvenir de MM. les docteurs Maillet, chef de clinique médicale ; Allanche, Mansillon.

Que MM. les docteurs Albat, Bonnet, Roziès, avec qui nous avons vécu notre vie d'étudiant, nous conservent l'amitié qu'ils nous ont témoignée jusqu'à ce jour. Qu'ils soient certains de trouver toujours en nous l'affection et le dévouement qu'ils ont mérités par les marques de sympathie et d'attachement dont nous avons été l'objet de leur part.

Au moment d'aborder notre nouvelle existence, dont nous entrevoyons déjà les soucis et les difficultés, nous souhaitons de trouver pour nous soutenir, pour nous réconforter, des amitiés aussi loyales, aussi sincères, que celles que nous avons rencontrées dans le cours de nos études.

INTRODUCTION

Au début de l'année scolaire, nous avons observé, dans le service des maladies des enfants, un cas très intéressant de *Maladie de Werlhof*. Pendant le peu de temps que le petit malade a passé à l'hôpital, nous avons pu étudier ce cas curieux à plusieurs points de vue, suivre l'évolution de la maladie et ses transformations heureuses sous l'influence du traitement. Nous avons, sur les conseils du professeur Baumel, choisi cette question comme sujet de notre thèse.

Très peu de travaux ont été consacrés à la Maladie de Werlhof elle-même. Malgré de minutieuses recherches bibliographiques, nous n'avons pu retrouver que quelques observations, rapportées par des auteurs qui, pour la plupart, considèrent cette maladie comme une affection très spéciale sans étiologie précise.

Le but de notre thèse est de montrer, en décrivant cette maladie, d'une part l'importance possible des troubles gastro-intestinaux au point de vue étiologique, et, d'autre part, de rechercher, comme nous l'a conseillé M. le docteur Gaujoux, s'il ne peut exister, au point de vue pathogénique, certains liens de parenté entre la Maladie de Werlhof, les purpuras, les états hémophiles, peut-être même l'hémophilie et le scorbut infantile.

Nous avons suivi, dans notre étude, le plan suivant :

Chapitre premier. — Historique des purpuras.

Chapitre II. — Classification des purpuras (nécessité de maintenir la maladie de Werlhof parmi les purpuras primitifs).

Chapitre III.— Symptomatologie de la Maladie de Werlhof.

Chapitre IV. — Observation d'un cas de cette maladie.

Chapitre V. — Diagnostic (ressemblance entre la maladie de Werlhof et les maladies hémorragiques, purpura, hémophilie, scorbut).

Chapitre VI. — Anatomie pathologique.

Chapitre VII. — Etiologie.

Chapitre VIII. — Pathogénie (théories pathogéniques communes entre la Maladie de Werlhof et les maladies hémorragipares).

Chapitre IX. — Pronostic.

Chapitre X. — Traitement.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Historique des Purpuras

Le premier auteur qui a décrit les purpuras, paraît être Galien, qui en donne une théorie pathologique : « *Le purpura est dû à un état de dissolution du sang et à la diminution de la faculté rétentive des vaisseaux* ». Mais à son époque, et longtemps encore après lui, on confondait, comme le fait remarquer Apert, le purpura avec l'hémophilie et le scorbut.

Il faut arriver à une période plus rapprochée de nous pour voir les auteurs distinguer le purpura des autres maladies hémorragiques, en faire l'anatomie pathologique, l'étiologie et la pathogénie.

En 1834, Sabatier reconnaît deux espèces de purpuras, *l'un relevant d'une pléthore sanguine, d'un état hyperhémique de la peau et des membranes muqueuses ; l'autre relevant d'une atonie des vaisseaux et d'une altération profonde du sang dans ses propriétés physiques et chimiques.*

En 1852, Cruveilher, dans son « Anatomie pathologique », démontra que le purpura était dû à une *phlébite capillaire hémorragique*. Dans le dictionnaire Jaccoud, à l'article « hémorragie », Desprès émet une autre théorie : *la lésion primitive est de nature sanguine.*

Virchow rapproche le purpura de la chlorose et le regarde comme *la conséquence d'une faiblesse congénitale des vaisseaux du système aortique, dont le calibre est diminué.*

En 1869, Lagrave décrit une « *endartérite proliférante et oblitérante des petites artères* ». Quelques années plus tard, Orion, dans sa thèse, considère les taches de purpura comme

des « *infarctus cutanés, produits par des embolies d'éléments blancs embryonnaires* ».

En 1881, Faisans, étudiant le purpura dit rhumatismal, admet une altération diffuse de nature congestive du système postérieur de la moelle, et propose de l'appeler *purpura myélopathique*. Courty en fait un trouble vaso-moteur, lésion du sympathique; de même pour Brown-Séquard, Simon, Clément. Cornil, dans la thèse d'agrégation du docteur Du Castel, montre que les taches de purpura peuvent être considérées comme *des dilatations capillaires de simples angiectasies sans altération des parois des vaisseaux*.

Avec Pasteur et les théories microbiennes, le purpura fut surtout étudié dans son étiologie. Tout d'abord, on cherche un microbe spécifique. Watson Cheyne décrivit des bâtonnets qu'il avait trouvés dans de petits vaisseaux ; Wickam Légy, des microcoques ; Martin de Gimard, un microcoque mobile, aérobie.

Lorsqu'il fut démontré qu'un même microbe pouvait produire des maladies différentes, Hanot et Luzet, Vidal et Thérèse, décrivirent le streptocoque comme cause du purpura ; Chantemesse, Claisse, Voituriez, le pneumocoque ; Mounier, Daussac, le coli-bacille.

Après les microbes, les toxines. Sortais, Claisse, Simon, Concetti, considèrent le purpura comme une toxhémie. Enfin, Hayem se préoccupe des lésions du sang. Après lui, Bensaude Apert, Lenoble, corroborent ses résultats ; ce dernier auteur établit la formule anatomo-sanguine, formule que nous retrouverons aux chapitres suivants.

CHAPITRE II

Classifications des purpuras

Avant de décrire la Maladie de Werlhof, il nous paraît utile de montrer que cette maladie, classée différemment selon les auteurs, mérite une place spéciale parmi les purpuras primitifs.

Les anciens auteurs distinguèrent du scorbut, maladie apyrétique, *les fièvres pétéchiales*, terme sous lequel on englobait le typhus exanthématique, certaines fièvres éruptives hémorragiques et les purpuras fébriles. Werlhof décrivit, en 1735, une forme de purpura hémorragique non fébrile, maladie qui depuis porte son nom.

En 1832, Alibert, dans sa « *Monographie des dermatoses* », distingue « *les pélioses* » et « *les pétéchies* », et classe la Maladie de Werlhof dans les pétéchies ; les pélioses répondent aux purpuras exanthématiques ectasiques ; les pétéchies sont de véritables hémorragies de la peau.

Cet auteur distingue :

1° Les pélioses simples (purpura exanthématique sans hémorragies muqueuses et viscérales) ;

2° Les pélioses hémorragiques (purpura exanthématique avec hémorragies muqueuses et viscérales ;

3° Les pétéchies primitives (type de la Maladie de Werlhof) ;

4° Les pétéchies symptomatiques.

Du Castel, dans sa thèse d'agrégation, divise les purpuras en cinq classes :

1° Purpuras rhumatismaux exanthématiques ;

2° Purpuras cachectiques ;

3° Purpuras toxiques ;

4° Purpuras mécaniques ;

5° Purpuras consécutifs à une lésion du système nerveux.

Il n'est pas question, dans cette classification, de la Maladie de Werlhof, et il paraît assez difficile de la faire entrer dans une des cinq classes établies par Du Castel.

En 1889, Mathieu, dans son article du dictionnaire Déchambre, décrit :

1° Le purpura exanthématique rhumatoïde ;

2° Le scorbut sporadique bénin ;

3° Les purpuras infectieux primitifs ;

4° Purpuras hémorragiques à début brusque non fébrile (Cette classe paraît correspondre à la Maladie de Werlhof, qui débute en effet brusquement, sans fièvre) ;

5° Purpuras toxiques ;

6° Purpuras des anémies graves et des cachexies.

La classification se complique par les nombreux travaux publiés sur les différentes formes de purpuras. Schonlein décrit la péliose rhumatismale ; Laget, le purpura exanthématique ; Courty, le purpura nerveux ; Martin de Gimard, le purpura infectieux primitif. Cet auteur considère la Maladie de Werlhof comme un purpura infectieux bénin. Faisans décrit le purpura myélopathique ; Soyer, l'œdème pourpré fébrile ; Landouzy, le typhus angio-hématique ; Hénoch, le purpura fulminans.

Lenoble divise les purpuras d'après leur formule hématologique : *en purpuras vrais* ou myéloïdes (qui ont une formule anatomo-sanguine spéciale ; dans ce groupe rentre la Maladie de Werlhof ; et *purpuras faux*, ou éruptions purpuriques banales, sans formule hématologique.

Hayem distingue :

1° Le purpura simplex ;

2° Le purpura rhumatismal ;

3° Le purpura médicamenteux ;

4° Le purpura hémorragique (c'est dans cette classe que se place, d'après Hayem, la Maladie de Werlhof) ;

5° Le purpura nerveux ou tropho-névrotique.

Les auteurs classiques, et en particulier Marfan, distinguent :

Purpuras primitifs ou idiopathiques comprenant 3 classes

1° *Purpura exanthématique* (englobant la péliose rhumatismale de Schonlein, le purpura exanthématique de Laget, le purpura nerveux de Couty, le purpura myélopathique de Faisans) ;

2° *Le purpura infectieux primitif* (comprenant le purpura infectieux de Martin de Gimard, le typhus angio-hématique de Gomot-Landouzy, le purpura fulminans de Hénoch) ;

3° *La Maladie de Werlhof.*

Purpuras secondaires (ou deutéropathiques)

De cause locale (névrite) ;

De cause générale (cachexies, maladies nerveuses), etc.

Cette classification de Marfan n'est pas adoptée par Grenet, qui n'admet pas de purpura « primitif ». « Tout purpura, dit-il, est secondaire à une infection ou à une intoxication ». Il y a lieu, pour cet auteur, de diviser les purpuras, quant à leur forme, en purpuras exanthématiques et purpuras hémorragiques.

Dieulafoy supprime la Maladie de Werlhof des purpuras primitifs ; d'après lui, deux types cliniques doivent être admis :

Le purpura rhumatismal (purpura rhumatoïde) ;

Le purpura hémorragique infectieux.

Avec Apert, Simon, Gaucher, nous adoptons la classification de Marfan, et nous distinguons des purpuras primitifs et des purpuras secondaires. La Maladie de Werlhof doit être classée dans les purpuras primitifs, car elle existe par elle-même, indépendante de tout autre état morbide ; la plupart des auteurs, en effet, n'ont pu décrire l'étiologie de la maladie ; elle débute le plus souvent en pleine santé, sauf peut-être quelques troubles gastro-intestinaux légers. Elle est

donc primitive par opposition aux éruptions purpuriques, qui se montrent au cours d'états pathologiques très divers (maladies nerveuses, asystolie, Bright).

On peut considérer cette Maladie de Werlhof comme un purpura primitif à forme un peu spéciale (grandes ecchymoses, apyrexie, conservation de l'état général).

CHAPITRE III

Maladie de Werlhof

En 1735, dans le *Commercium Noricum*, Werlhof décrivit une forme de purpura hémorragique, non fébrile, qu'il sépara du scorbut. La contribution personnelle de Werlhof à l'étude de la maladie qui porte son nom se réduit à deux observations rapportées par Lasègue (*Archives de médecine*, 1877).

Première Observation

Une fillette adulte, robuste, était prise dernièrement, et vers l'époque de ses règles, d'une hémorragie nasale subite intense. Le sang qui s'écoulait était limpide, mais fétide ; en même temps, survenait un vomissement de sang épais et noir. Aussitôt apparurent, autour du cou et sur les bras, des macules noirâtres, violettes ou pourprées, telles qu'on les voit souvent dans les varioles malignes. La prostration des forces et le caractère assez bien connu de moi de la maladie, dont il est peu traité dans les écrivains médicaux, interdisaient la saignée. Je donnai le premier jour des remèdes acides et nitreux, mais l'hémorragie par les narines et par les vomissements se prolongeant, les défaillances et le refroidissement des extrémités faisant des progrès, avec un pouls petit et fréquent, il fallut recourir à des moyens plus efficaces. Le nombre des taches augmentait ; le tour des yeux, le nez, le pourtour de la bouche, le menton, prenaient une couleur livide.

J'administrai l'écorce du Pérou à la dose d'un demi-drachme toutes les deux heures, en ajoutant IV gouttes de laudanum liquide de Sydenham. Dès le même jour, le sang cessa de couler des narines, les vomissements diminuèrent, les défaillances n'eurent plus lieu ; de jour en jour, les macules et la pâleur livide de la face prirent une teinte rosée, puis pâle ; le septième jour, elles avaient disparu. Le pouls avait repris son mouvement naturel, les forces étaient devenues de pair avec la santé, bien que les règles fissent défaut à leur époque, ce qui n'est pas rare après des hémorragies.

Deuxième Observation

Cette affection éclata une deuxième fois, chez une fille de 10 ans. Hémorragies profuses, sang tantôt rouge, tantôt noir, tantôt séreux, par le nez, les gencives, la gorge, les intestins, la vessie, avec syncopes, réfrigérations, taches noires se répandant sur tout le corps. La nature cependant, bien qu'il restât à peine de sang dans ce corps pâle, alangui, finit par triompher de la maladie ; au onzième jour, les taches s'évanouirent, les fluxions cessèrent et la malade reprit l'intégrité de la santé.

Vichman, élève de Werlhof, publia de nouvelles observations et contribua, par ses travaux, à donner à la maladie le nom de son Maître.

Lasègue, Marfan, en ont donné un tableau d'ensemble.

Symptomatologie

La Maladie de Werlhof n'a pas de période d'incubation qui se traduise par des signes cliniques ; elle débute brusquement, sans malaises prodromiques, sauf peut-être quelques troubles gastro-intestinaux sur lesquels nous insisterons à l'étiologie ; sans fièvre, sans douleur, une épistaxis, une hémorragie, plus ou moins intense, le plus souvent gingivale, en signalent l'in-

vasion ; le début n'est jamais une hématémèse ou une hémorragie splanchnique. Si ces hémorragies ne se produisent pas, c'est le hasard qui fait découvrir les ecchymoses cutanées ; c'est le cas du petit malade de notre observation.

A la période d'état, le symptôme capital de la maladie est une éruption purpurique à caractères spéciaux.

L'élément purpurique peut affecter trois formes :

Des pétéchies, qui sont des taches punctiformes se produisant souvent autour d'un orifice pilo-sébacé ;

Des vibices, qui sont des stries, des raies hémorragiques ;

Des ecchymoses, dont les dimensions varient de celles d'une pièce de 5 francs à celles d'une main tout entière.

Les taches, d'abord rouge vif, deviennent ensuite violacées, puis tournent au jaune verdâtre, puis au jaune clair, et disparaissent d'autant plus vite qu'elles étaient plus petites, ces macules indolentes ne blanchissent pas sous la pression du doigt.

L'éruption n'obéit en rien aux lois de la symétrie ; elle siège un peu partout, jamais cependant à la face, surtout sur les membres inférieurs et sur le tronc ; chez notre petit malade, les taches purpuriques siégeaient surtout sur les membres supérieurs, à la face antérieure du membre. L'éruption peut être discrète ou confluente ; tout le corps peut même en être couvert.

A côté de ce grand symptôme, la période d'état comprend encore des hémorragies des muqueuses. Les plus fréquentes sont des épistaxis, des stomatorragies, des hématuries, sur lesquelles Morse insiste ; du mælena, ainsi que le rapportent Benoit et Lecler (*Gazette des Hôpitaux de Toulouse*, 1910).

L'examen clinique du malade ne montre rien d'anormal du côté de l'appareil respiratoire, rien non plus du côté de l'appareil circulatoire ; quelques auteurs ont cependant décrit un ralentissement du pouls. Appareil digestif : quelques troubles gastro-intestinaux déjà signalés.

L'examen des urines est variable selon les auteurs. Marfan ne trouve rien d'anormal chez les malades atteints de Werlhof ; Gaucher montre dans les urines la présence d'urobiline et de pigments biliaires. « Dans les taches purpuriques, dit-il, il y a destruction locale de l'hémoglobine, transformation de l'hémoglobine en urobiline et pigments biliaires, qui passent dans les urines ». M. le professeur Grasset est d'un avis contraire : « On ne trouve jamais, dit-il, l'urobiline dans les urines des purpuriques ». Entre les deux opinions, Grenet déclare l'avoir trouvée quelquefois. Apert a trouvé dans ses analyses une grande quantité de sels de chaux. Or, on connaît la fréquence des hémorragies, dans les maladies qui s'accompagnent d'une brusque élimination des composés calciques, la fibrine étant un composé calcique et ne pouvant se former en l'absence des sels de chaux. Un certain nombre d'auteurs, Concetti, Spolverini, ont signalé enfin l'indicanurie. D'après une seule observation personnelle, il nous est impossible de conclure ; nous n'avons rien trouvé d'anormal dans les urines de notre petit malade.

L'examen du sang donne encore lieu à des opinions différentes. Pour Marfan, cet examen dans le Werlhof ne donne rien de particulier. Hayem et Bensaude signalent la coagulation normale et la diminution des globules blancs, surtout celle des globules rouges.

Lenoble classe le Werlhof dans les purpuras myéloïdes (purpuras vrais), qui correspondent à la formule anatomo-sanguine suivante :

1° *Absence de rétraction du caillot ;*

2° *Réaction myéloïde toujours constante, parfois intense* (Les appareils hématopoïétiques ne fabriquent que des produits mal élaborés, mégaloblastes, normoblastes trop jeunes, pseudo-parasites de Hayem) ;

3° *Modification profonde des hématoblastes* (diminués de nombre de 150.000 par millimètre carré, descendent à 50.000 et au-dessous), diminution qui explique, d'après Hayem, les

hémorragies ; ces hématoblastes, altérés dans leur structure interne ont perdu la tendance de se grouper en amas.

A titre accessoire et inconstant, Lenoble signale encore :

1° Une leucocytose légère ;

2° Présence fréquente mais non nécessaire dans le sang d'un réticulum à grosses fibrilles écartées ou à petites fibrilles rapprochées ;

3° Opposition entre N (nombre des globules rouges pouvant être très élevée) et la valeur globulaire G plus ou moins forte, indice d'une anémie plus ou moins intense.

Grenet met en doute les résultats de Lenoble, la recherche de la rétraction du caillot est entourée de causes d'erreurs. La numération des hématoblastes est, dit-il, difficile ; il ne faut pas tenir grand compte de leurs altérations. Personnellement, nous n'avons pas contrôlé les résultats de Lenoble dans l'observation de notre malade.

Pendant que ce tableau se déroule, il est remarquable de constater que l'état général est satisfaisant ; le sujet ne se plaint aucunement, pas de douleurs d'aucune sorte ; pas de fièvre, point très important signalé par tous les auteurs.

La Maladie de Werlhof ainsi décrite a une durée ordinairement assez courte. Au bout de huit à quinze jours, les symptômes de la période d'état s'amendent et rétrocèdent, pour disparaître complètement au bout de trois semaines ou un mois, sans laisser aucune trace.

Cette symptomatologie et cette évolution, nous les avons observées, à peu de chose près, chez le malade dont nous rapportons l'observation au chapitre suivant.

CHAPITRE IV

OBSERVATION

(Recueillie dans le service du professeur Baumel)

P... Elie, 28 mois, est amené, le 28 octobre 1910, à la consultation des enfants, à l'Hôpital Général, parce qu'il présente, nous dit la mère, des taches rougeâtres sur la peau, en particulier sur les bras.

Antécédents héréditaires. — Le père et la mère sont actuellement bien portants.

Le père a présenté, il y a douze ans, un ictère banal sans complications hémorragiques, qui ne dura qu'une vingtaine de jours. Cet ictère est probablement lié aux habitudes d'intempérance de cet ouvrier, qui serait un gros éthylique.

La mère a eu une variole en bas âge ; aucune autre maladie ; réglée à 14 ans régulièrement tous les 28 jours ; les règles durent trois jours, ne sont ni abondantes, ni douloureuses.

Il existe deux autres enfants en parfaite santé, l'un de 16 ans, l'autre de 12 ans. Dans la famille, pas de manifestations hémorragiques.

Antécédents personnels. — Né à terme ; nourri exclusivement au sein maternel jusqu'à l'âge de 1 an environ. A partir de ce moment, et jusqu'à son entrée à l'hôpital, a été soumis à la nourriture familiale. Malgré cette nourriture, l'enfant est mis au sein maternel deux ou trois fois par jour et une fois la nuit.

Au mois d'avril 1910, à la suite d'une rougeole banale, la mère constata sur tout le corps de son enfant des taches pété-

chiales ; ces taches durèrent huit jours. A ce moment, pas d'épistaxis, pas d'autres hémorragies muqueuses ou viscérales.

A la fin du mois de mai, coqueluche guérie au milieu de juin. Fin juin, troubles gastro-intestinaux (anorexie, diarrhée), qui s'améliorent sous l'influence d'une hygiène alimentaire, mais qui reparaissent en juillet et au mois d'août.

Histoire de la maladie actuelle. — Le 26 octobre au matin, la mère constate, sur les bras de son enfant, la présence de taches noirâtres, semblables à celles qu'il présentait au mois d'avril ; le 27 octobre, l'éruption semble augmenter ; une tache bleuâtre occupe l'abdomen, quelques-unes occupent les membres inférieurs.

Le 28, la mère amène son enfant à la consultation de l'Hôpital Général. Le docteur Maillet, chargé de la consultation, après examen du petit malade, le fait entrer à l'Hôpital Suburbain, où nous avons pu l'examiner le 29 octobre.

Le petit malade est couché salle des garçons, lit n° 3. L'enfant ne répond pas aux questions qui lui sont posées.

Examen du malade. — A l'inspection, on voit des taches multiples, qui siègent particulièrement sur les membres supérieurs, surtout sur le bras gauche, et à sa face antérieure on en trouve quelques-unes sur les membres inférieurs, et deux ou trois à la face.

Leurs dimensions sont variables. Certaines sont petites comme des têtes d'épingle, d'autres plus grandes, à contours plus ou moins arrondis. Leur coloration varie avec la date de leur production, les unes rougeâtres, d'autres violacées, d'autres enfin très pâles. Cette éruption n'est pas symétrique. Le côté gauche (tronc et bras) est plus atteint que le côté droit.

Le flanc gauche présente une vaste ecchymose, ayant l'étendue de la paume de la main, à contours irréguliers, à prolongements sinueux du côté de la fosse iliaque externe, à coloration bleuâtre.

Le petit malade présente en outre, au niveau de la lèvre

supérieure gauche, une ecchymose violette, ayant les dimensions d'une pièce de 0 fr. 50 ; à ce niveau, la lèvre est augmentée de volume ; à la palpation, on perçoit une petite tumeur grosse comme une noisette.

Examen des Appareils

Appareil digestif. — L'examen de la bouche du sujet montre des gencives saines, sans ulcérations ; au niveau de la voûte palatine, du côté gauche, on constate un léger suintement sanguin. La langue présente à son extrémité, du côté droit, une ecchymose noirâtre assez peu étendue.

L'estomac est un peu dilaté, l'abdomen augmenté de volume, selles normales sans mælena, pas de gros foie, pas de grosse rate.

Appareil cardiaque. — Cœur normal, pas de palpitations, pas d'œdèmes. Pouls, 80.

Appareil respiratoire. — Ne tousse pas, rien d'anormal à l'auscultation.

Appareil urinaire. — Urines normales en quantité ; pas de sang, ni sucre, ni albumine.

Système nerveux. — Motricité normale, sensibilité normale, réflexes tendineux et cutanés normaux.

Examen du squelette. — L'examen du système osseux nous a permis de constater des signes non douteux de rachitisme.

La tête n'est pas déformée, les bosses frontales sont saillantes, la grande fontanelle est fermée, les dents sont mal implantées, les prémolaires supérieures gauches et droites font défaut.

Sur le thorax, existence du chapelet rachitique.

Aux membres inférieurs, les tibias présentent une légère déformation en parenthèse. La démarche est normale ; pas de douleurs osseuses à la palpation.

Etat général satisfaisant ; pas de fièvre (température, 37°1) ; l'enfant demande à manger et veut se lever.

Traitement. — Régime lacté. On prescrit 1 gramme de *chlorure de calcium* dans une potion de 120 grammes. 0,50 d'*ergotine* en solution. On donne en outre : limonade citrique et sirop de Raifort antiscorbutique.

31 *octobre.* — L'enfant vomit une ou deux gorgées de sang à demi-digéré, mélangé à du lait caillé. L'auscultation des poumons ne donne rien de particulier. Sur les gencives, léger suintement sanguin du côté droit. Sur la langue, une deuxième ecchymose du côté droit. Selles normales. Température, 37°. Pouls, 84.

1^er^ *et* 2 *novembre.* — L'enfant vomit encore quelques gorgées de sang. L'état général reste bon. Les taches du membre supérieur tendent à s'effacer.

Du 2 au 12 novembre, plus d'hémorragie des muqueuses ; l'éruption est à peu près effacée. Le 13, le petit malade a quitté le service complètement rétabli.

Cette observation nous a paru intéressante à plusieurs points de vue :

1° Nous avons assisté à une récidive de la Maladie de Werlhof. Le petit malade, en effet, aurait présenté, il y a six mois, une éruption pétéchiale sans fièvre, sans hémorragie des muqueuses, éruption qui, sans traitement, disparut au bout de huit jours ;

2° L'éruption purpurique a été précédée de troubles gastro-intestinaux. Nous croyons, comme nous le dirons à l'étiologie, que ces troubles gastro-intestinaux sont la grande cause de la Maladie de Werlhof ;

3° Il est constant de voir l'éruption occuper surtout les membres inférieurs. Or, chez notre petit malade, l'éruption siégeait surtout aux membres supérieurs. Nous ne pouvons expliquer cette anomalie de l'éruption ;

4° Cette Maladie de Werlhof a été caractérisée par des hémorragies surtout cutanées, presque pas d'hémorragies muqueuses ; c'est donc un purpura simplex ;

5° Notre malade a présenté une légère hémorragie des gencives du côté droit, un peu de suintement sanguin de la voûte palatine. Peut-être, étant donné son alimentation défectueuse, et un peu ignorée, aurait-on pu penser au scorbut. Mais les gencives ne présentaient pas d'état fongueux, pas d'ulcérations, pas d'infiltrations sanguines des muscles, pas de douleurs, pas d'œdème, pas d'anémie très intense, tous symptômes qui font faire le diagnostic de scorbut ;

6° Enfin, notre malade est rachitique. Etant donné son rachitisme, et les hémorragies cutanées et peut-être gingivales, on aurait pu penser à une Maladie de *Barlow*. Mais la Maladie de *Barlow* est caractérisée (à part le rachitisme), par des épanchements sanguins sous-périostés, au niveau des régions juxta-épiphysaires, épanchements très douloureux à la pression, provoquant souvent une impotence fonctionnelle absolue.

Rien de pareil chez l'enfant dont nous rapportons l'observation, et dont nous faisons, pour toutes ces raisons, une Maladie de *Werlhof*.

CHAPITRE V

Diagnostic

Le diagnostic de la Maladie de Werlhof nous paraît présenter certaines difficultés, car s'il existe entre cette maladie et un certain nombre de maladies hémorragiques (hémophilie, scorbut) des différences assez nettes, il existe aussi de nombreuses ressemblances qui rendent ce diagnostic assez délicat.

Sur un malade de Tardieu, vingt-huit diagnostics différents furent portés ; sur le malade de notre observation, trois ou quatre ont été discutés sérieusement.

La Maladie de Werlhof se différencie-t-elle nettement des autres purpuras primitifs ? Elle n'est elle-même qu'un purpura primitif, à forme spéciale, caractérisé, d'après les auteurs, par une étiologie inconnue, une éruption asymétrique, de grandes ecchymoses, l'absence de fièvre. Or, nous montrerons que la Maladie de Werlhof est due aux troubles gastro-intestinaux, à la toxhémie gastro-intestinale ; nous avons ainsi rapproché cette maladie des autres purpuras à étiologie connue, l'infection ou l'intoxication.

L'asymétrie de l'éruption, qui est un des caractères du Werlhof, a été signalée dans les autres purpuras primitifs par Blumeneau Gintrac. La symétrie implique le rôle du système nerveux. Or, malgré les expériences de Roger, Armand Delille, Couty, Faisans, Grenet, le rôle du système nerveux n'est, pour beaucoup d'auteurs, ni nécessaire, ni suffisant, pour produire l'éruption purpurique.

Le second signe, les grandes ecchymoses de la Maladie de Werlhof, sont plutôt rares ; notre malade en présentait une seule sur le flanc gauche ; au contraire, les taches purpuriques étaient nombreuses, rappelant celles des purpuras rhumatoïdes ou des purpuras infectieux primitifs.

Ce qui nous paraît différencier la Maladie de Werlhof des autres purpuras, c'est l'état général qui, malgré un certain degré d'anémie, reste satisfaisant. C'est encore l'absence de fièvre. On a bien dit que la fièvre pouvait précéder l'éruption, mais l'absence de fièvre dans le cours de la maladie est un des signes qui permettent d'affirmer la Maladie de Werlhof.

Peut-on confondre la Maladie de Wherlof avec l'hémophilie ? Ces deux maladies présentent de nombreuses ressemblances.

Il y a, dans l'une et l'autre, des tendances aux hémorragies ; comme dans toutes les maladies hémorragipares, on trouve dans les urines des sels de chaux, des oxalates.

Pour certains auteurs, l'étiologie est commune. Isnard, Baumel, Vigouroux, ont signalé des hémophilies de nature paludéenne. Déaderich, Olivetti, Grésinger, Laveran, Baumel, des Werlhof de nature paludéenne. Hayem, Concetti, Spolverini, Carrière, ont décrit des vices alimentaires dans les deux maladies. Enfin, dans les deux maladies, on trouve aussi des altérations de divers organes, en particulier du foie (Grenet, Holf, Herry).

Mais à côté de ces ressemblances, il est des différences bien tranchées ; la première est tirée du terrain sur lequel évoluent les deux maladies. Pour l'hémophilie, on ne peut nier l'hérédité, les garçons étant seuls franchement hémophiles. Au contraire, pas d'hérédité ou hérédité banale pour les purpuras. De plus, ce sont surtout les filles qui en sont atteintes.

Un deuxième caractère différentiel est fourni par les hémorragies ; dans l'hémophilie, les hémorragies sont provoquées, survenant à l'occasion des plus minimes traumatismes, ecchy-

moses à la suite d'un choc, d'une chute, suintement sanguin interminable après une écorchure, une légère coupure. Ces hémorragies peuvent être intra-articulaires.

Au contraire, dans la Maladie de Wherlof, les hémorragies sont spontanées ; on ne peut pas produire une hémorragie quand on veut, ni où l'on veut.

Cette différence n'est cependant pas capitale. On a signalé dans l'hémophilie des hémorragies spontanées. Pour Carrière, on peut voir se produire ces hémorragies dans 17 % des cas ; la cause est une céphalée, une émotion morale profonde.

Un troisième caractère est fourni par l'analyse du sang, comme nous le montrerons à propos du diagnostic hématologique.

La Maladie de Werlhof ressemble non pas tant aux hémophilies essentielles, mais aux hémophilies secondaires, aux hémophilies acquises, à ces hémophilies toxiques, endogènes ou auto-toxiques, celle des insuffisances hépatique, rénale, thyroïdienne ; elle ressemble aussi, dit Carrière, à certains états hémophiles que Lenoble appelle pseudo-hémophiles, et qui comprennent les formes hémorragiques de la variole (Weill), de la fièvre typhoïde (Achard et Loeper), certains cas de leucémie (Hayem, Salomon), d'anémie pernicieuse progressive. Comme nous le verrons au diagnostic hématologique, les lésions sanguines sont les mêmes, dans la Maladie de Werlhof et dans ces pseudo-hémophilies.

Le diagnostic de la Maladie de Werlhof peut encore présenter certaines difficultés ; on peut confondre peut-être cette maladie avec certains cas de scorbut infantile.

Les ressemblances sont encore ici nombreuses.

Les anciens auteurs, et en particulier Galien, avaient confondu les deux maladies. Plus récemment, Lasègue fait du Werlhof une sorte de scorbut sporadique bénin. Lenoble considère la Maladie de Werlhof et le scorbut comme des purpu-

ras myéloïdes, répondant à une formule anatomo-sanguine que l'on trouvera à la symptomatologie.

Dans les deux maladies (Werlhof et scorbut), on constate des troubles gastro-intestinaux à l'origine ; dans le cours des deux maladies, une anémie intense, due aux hémorragies, une altération de certains organes (foie en particulier) ; enfin, les deux maladies sont améliorées par le traitement antiscorbutique.

Ces ressemblances, cependant, ne peuvent pas faire oublier les grandes différences.

Dans le scorbut infantile, il y a le plus souvent une alimentation défectueuse, des aliments qui, pour être conservés, ont subi l'action de certains agents physiques ou chimiques ; on a cependant décrit des maladies de Barlow chez des enfants nourris au sein.

Dans la Maladie de Barlow, les hémorragies sont :

1° Gingivales ; les gencives sont tuméfiées, ulcérées ;

2° Sous-périostiques au niveau des régions juxta-épiphysaires du genou principalement.

Or, rien de pareil dans la Maladie de Werlhof.

Dans le scorbut infantile, le malade est rachitique ; notre malade l'était aussi, mais le rachitisme, qui n'est pas une cause efficiente de la Maladie de Werlhof, est nécessaire dans la Maladie de Barlow.

Enfin, signe important dans la Maladie de Barlow, on voit souvent des douleurs, des pseudo-paralysies des membres inférieurs, quelquefois de l'exophtalmie et une ecchymose de la paupière supérieure, symptômes qu'on ne retrouve jamais dans la Maladie de Werlhof.

Pour toutes ces raisons, et malgré les ressemblances, le scorbut infantile nous paraît nettement distinct de la Maladie de Werlhof et le diagnostic est, de ce fait, plus facile.

L'examen du sang peut-il établir le diagnostic du Werlhof avec les purpuras, l'hémophilie et le scorbut infantile ?

Les auteurs ne sont pas tous d'accord à ce sujet.

Marfan, Grenet, n'ont rien trouvé de particulier dans l'analyse du sang des malades atteints de Maladie de Werlhof. Bensaude, Hayem, ont signalé la diminution des globules rouges et blancs. Pour Weill, les lésions sanguines des grands états hémorragipares sont toutes analogues, d'où impossibilité de faire un diagnostic par l'examen du sang. Lenoble considère le Werlhof et le scorbut infantile comme des purpuras myéloïdes répondant à sa formule :

Coagulation en temps normal ;
Irrétractilité du caillot ;
Lésions des hématoblastes.

Pour Lenoble, impossible de diagnostiquer, par l'examen du sang, un purpura infectieux primitif d'une Maladie de Werlhof, ou d'un scorbut infantile. Mais on peut nettement différencier ces maladies d'une hémophilie essentielle. En effet, dans l'hémophilie, l'examen du sang montre toujours :

Le retard de la coagulation ;
La rétractilité du caillot ;
Les hématoblastes normaux.

Les résultats de Lenoble ont été discutés par un grand nombre d'auteurs. Pour Besançon et Labbé, la réaction myéloïde est considérée comme la traduction d'un état hémorragipare ; elle est en rapport avec l'apparition des hémorragies abondantes et répétées ; on peut donc la trouver dans l'hémophilie.

On trouve cette réaction myéloïde dans les états hémophiles, « *les pseudo-hémophilies de Lenoble* ». Hayem a établi un lien de parenté entre les purpuras myéloïdes et l'anémie pernicieuse progressive, affections caractérisées toutes deux par l'irrétractilité du caillot et la diminution du nombre des hématoblastes ; mêmes constatations dans trois cas de leucémie avec hémorragies.

Marcel Labbé cite deux observations où l'on pouvait croire à l'association du syndrome hémophilique et du syndrome

purpurique ; l'examen du sang montrait en effet la coexistence des deux lésions, le ralentissement de la coagulation du sang, caractéristique de l'hémophilie, l'irrétractilité du caillot, caractéristique du purpura ; la sérothérapie guérit le vice sanguin hémophilitique et laissa intact le vice purpurique.

Dans un cas de purpura observé par Labbé et Laignel-Lavastine, il y avait un état complexe fait de purpura, d'hémophilie et d'anémie pernicieuse progressive.

Enfin, dans des infections spécifiques (variole, scarlatine), dans des infections banales, on peut voir associés un état hémophilique avec retard de la coagulation et un état purpurique avec irrétractilité du caillot et lésion des hématoblastes.

Le diagnostic par l'examen du sang nous paraît donc difficile. La clinique doit seule faire le diagnostic entre la Maladie de Werlhof, les purpuras primitifs, le scorbut infantile et les états hémophiles ; seule l'hémophilie essentielle se distingue, par sa formule sanguine, des autres maladies hémorragiques

CHAPITRE VI

Anatomie pathologique

L'anatomie pathologique de la Maladie de Wherlof est peu connue ; les lésions sont sans doute les mêmes que celles observées dans les autres purpuras primitifs.

Nous décrirons :

La lésion cutanée ;
La lésion vasculaire ;
Les modifications du sang ;
Enfin, les altérations des organes.

1° *Lésions cutanées.* — Les taches sanguines sont, d'après Cornil et Frémont, presque uniquement constituées par une dilatation énorme des capillaires, des papilles et du derme, avec accumulation des globules sanguins à leur intérieur. Ce sont, en beaucoup de points, de simples angiectasies (Jadet, Frémont, Rigal).

Les taches les plus grosses et les ecchymoses sont constituées par des globules rouges en plus ou moins grande quantité, sortis des vaisseaux, soit par diapédèse, soit, pour les ecchymoses, par rupture de la paroi vasculaire (Rigal, Cornil). L'élément purpurique est en général plat, il peut faire une saillie notable, purpura nodulaire, ou s'accompagner de destruction de la peau, purpura nécrosique (Marfan, Gaucher).

2° *Lésions vasculaires.* — Outre la dilatation des capillaires, l'*angiectasie*, on peut trouver la *dégénérescence graisseuse* de

la paroi vasculaire (Rechl, Hébra, Huchard), ou la *dégénérescence amyloïde* (Hébra).

Certains auteurs ont constaté une *thrombose des capillaires*, soit par prolifération et desquamation de l'endothélium (Leloir), soit par coagulation intra-vasculaire (amas de globules blancs ou amas microbiens).

Expérimentalement, Apert, en lésant la paroi vasculaire chez le lapin, est arrivé à produire un purpura typique.

3° *Modifications du sang.* — Nous avons vu, au chapitre de la symptomatologie, que la Maladie de Werlhof était classée, depuis les travaux de Lenoble, dans le groupe des purpuras myéloïdes répondant à la formule suivante :

a) Absence de rétraction du caillot ;
b) Réaction myéloïde constante ;
c) Diminution des hématoblastes ;
d) Diminution de la valeur globulaire.

On peut trouver aussi :

Diminution des sels de chaux ; diminution des albumines du sérum.

4° *Altération des organes.* — Un grand nombre d'auteurs ont signalé, dans les purpuras, les altérations des reins, du corps thyroïde, du thymus. Les lésions du foie paraissent très importantes pour produire l'éruption. Ces lésions sont constantes pour Grenet. On a trouvé des altérations cellulaires du foie dans les cas de purpuras mortels. L'épreuve de la glycosurie alimentaire est souvent positive.

Notre petit malade présentait peut-être l'hépatisme familial, le père ayant fait un ictère dix ans avant la naissance de son fils.

CHAPITRE VII

Etiologie

La plupart des classiques, Lasègue, Gaucher, Marfan, n'ont encore pu trouver la cause de la Maladie de Werlhof. Le seul point à noter, dit Marfan, est le suivant : « La maladie est observée presque exclusivement chez des enfants, et presque constamment chez des filles ; on la rencontre le plus souvent entre 5 et 6 ans, 10 et 12 ans (cependant, un cas de Werlhof concernait une fille adulte. Il semble, dit cet auteur, que les dépenses imposées à l'organisme par une croissance rapide, ou par l'apparition de la puberté, soient un des facteurs de la maladie. »

Deux ordres de causes peuvent être invoqués, d'une part l'infection, mais surtout l'intoxication.

1° *L'infection.* — Martin de Gimard fait du Werlhof la forme la plus bénigne du purpura infectieux primitif. Letzérich, Klebs, en font une maladie microbienne. Olivetti, Griésinger, Laveran, Bernheim, Déaderich, ont signalé le paludisme comme cause du Werlhof. M. le professeur Baumel cite, dans son *Traité des maladies des enfants*, le cas d'une jeune fille de 12 ans présentant le tableau complet de la Maladie de Werlhof, qui n'avait jamais eu les fièvres intermittentes, mais qui habitait un pays fortement marémmatique. Le paludisme est peut-être une cause prédisposante, il ne nous paraît pas être la cause déterminante. On n'observe jamais, dans le Werlhof, l'augmentation du volume de la rate, les accès fébriles propres au paludisme.

2° *L'intoxication.* — La Maladie de Werlhof semble plutôt être causée par une intoxication, une *toxhémie d'origine gas-*

tro-intestinale. C'est l'opinion que Bureau a soutenue dans un article paru dans la *Gazette médicale de Nantes*, 1908. C'est aussi l'opinion de Hutinel. « Les purpuras, dit-il, quelle que soit leur forme, ont leur point de départ dans un mauvais fonctionnement de l'intestin. » Somma a observé le purpura de préférence chez les nourrissons qui souffrent de catarrhe intestinal. Hayem en fait aussi une toxhémie à point de départ gastro-intestinal ; la plupart des sujets sont des malheureux, élevés dans de mauvaises conditions hygiéniques, n'ayant comme alimentation qu'une nourriture grossière. « Beaucoup d'entre eux, dit-il, ont eu des phénomènes gastro-intestinaux, quelques-uns des accidents cutanés, que, de plus en plus, on tend à mettre sous la dépendance d'un mauvais fonctionnement de l'intestin. »

C'est enfin l'opinion de Concetti et de son élève Spolverini, qui rapportent 8 observations de Werlhof sur des enfants malades uniquement d'infection intestinale. Pour Concetti, la cause est toute entière dans les toxines du bactérium-coli.

Cette toxhémie d'origine gastro-intestinale n'est pas acceptée par Marfan, qui n'a jamais constaté de troubles gastro-intestinaux dans le Werlhof, ni par Calmels, qui décrit les troubles gastro-intestinaux dans le purpura rhumatoïde, mais qui nie l'existence de ces troubles dans la Maladie de Werlhof.

Nous n'affirmons pas catégoriquement que le Werlhof est toujours dû à des troubles gastro-intestinaux ; nous disons cependant que ces troubles sont souvent une cause prédisposante, peut-être même déterminante. Notre petit malade, avant son entrée à l'hôpital, avait présenté à plusieurs reprises des troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhée).

« L'enfant, comme l'a dit le professeur Baumel, tord et avale ses aliments. » Cette mastication incomplète aboutit vite au gros ventre, à la diarrhée. Comment les troubles gastro-intestinaux agissent-ils pour faire le purpura ? C'est ce que bon nombre d'auteurs ont essayé d'expliquer. Ce sont ces opinions diverses que nous allons étudier dans le chapitre suivant : la pathogénie du Werlhof.

CHAPITRE VIII

Pathogénie

Diverses théories ont été proposées pour expliquer les éruptions purpuriques et les hémorragies des muqueuses.

1° *Théorie nerveuse.* — Les hémorragies cutanées et muqueuses sont, pour certains auteurs, le résultat d'une lésion nerveuse ; lésion du système nerveux central pour les uns. On voit, en effet, des éruptions purpuriques dans les maladies de la moelle (tabes), dans l'hémiplégie. Expérimentalement, Vulpian a reproduit un purpura hémorragique en lésant le cervelet. Brown-Séquard, le Pont de Varole ; lésion du système nerveux périphérique pour les autres. On rencontre souvent le purpura dans les névralgies, les névrites ; expérimentalement, la lésion d'un nerf périphérique ne suffit pas cependant à produire la tache purpurique (Grenet). Enfin, pour un grand nombre d'auteurs, l'éruption purpurique est une lésion du sympathique. Bouchard, après section du sympathique et élévation de la tension artérielle par ligature de l'aorte, a vu se produire des ecchymoses de l'oreille du côté du grand sympathique sectionné. Brown-Séquard, Simon, Clément, après des expériences analogues, confirment les résultats de Bouchard.

On admet, aujourd'hui, que la lésion du système nerveux (central, périphérique ou sympathique) est insuffisante pour produire l'éruption. La lésion nerveuse est une cause prédisposante, surtout localisante. Dans un cas de Hallian, le purpura s'était localisé sur un membre atrophié par une paralysie infantile. Dans un cas de Gilbert, l'éruption avait respecté la moitié saine du corps chez un sujet hémiplégique.

2° *Théorie infectieuse.* — La tache de purpura et les hémorragies seraient produites par l'infection. Ce sont les microbes qui agiraient directement ou indirectement, par leurs toxines, sur la contractilité et la structure des petits vaisseaux. Mais les lésions des capillaires ne sont ni nécessaires, puisqu'elles manquent souvent, ni suffisantes puisqu'on les trouve en dehors des purpuras. De plus, la Maladie de Werlhof, quoique le prétende Martin de Gimard, n'est pas une maladie infectieuse ; on n'a jamais trouvé de microbes, jamais de phénomènes généraux, jamais de fièvre, signes habituels des infections.

3° *Théorie sanguine.* — Les altérations sanguines paraissent, à notre avis, donner une explication suffisante de la production des taches purpuriques et des hémorragies des muqueuses.

Ces lésions sont d'ordre chimique et d'ordre hématologique :

I. *Ordre chimique.* — *a*) Diminution dans le sang des sels de chaux ; ceux-ci passent dans l'urine. Or, toutes les maladies qui s'accompagnent d'une brusque élimination des sels de chaux sont des maladies hémorragiques, la fibrine étant, comme nous l'avons déjà dit, un composé calcique, et ne pouvant se former en l'absence des sels de chaux ;

b) Diminution de la proportion des albumines du sérum, diminution ayant un rôle dans la production de l'hémorragie ;

c) Présence dans le sang d'une substance anticoagulante, l'antithrombine hépatique, qui favorise grandement les hémorragies (Holf, Herry).

II. *Ordre hématologique.*— Au point de vue hématologique, nous avons vu, dans la formule de Lenoble, les hématoblastes, diminués de nombre. Or, cette diminution est capitale pour expliquer les hémorragies ; les hématoblastes formeraient normalement l'office de bouchon agglutinant pour arrêter l'effusion sanguine (Hayem).

Toutes ces lésions sanguines chimiques (diminution de la fibrine, de l'albumine, présence d'une substance anticoagulante) ; hématologiques (diminution des hématoblastes) paraissent, à notre avis, expliquer les hémorragies de la peau et des muqueuses.

4° *Altérations viscérales.*— Les lésions du rein, décrites dans certains purpuras, peuvent, pour certains auteurs, expliquer l'éruption cutanée. Pour Sortais, le rein altéré ne peut rejeter qu'incomplètement les toxines introduites dans l'organisme ; les poisons retenus paralysent ou stimulent les centres vasomoteurs ou secrétoires de la peau, qui devient le siège d'éruptions variées érythémateuses ou purpuriques.

On a décrit des altérations du corps thyroïde, des capsules surrénales du thymus, et certains auteurs ont établi une théorie basée sur les lésions de ces organes, qui joueraient un rôle dans la production du ferment ou des proferments de la coagulation. Le fait que les traitements par les divers extraits d'organes ont souvent exercé une action efficace contre les hémorragies, est en faveur de cette hypothèse.

Mais ce sont surtout les lésions du foie qui paraissent jouer un rôle dans la production des hémorragies cutanées et muqueuses.

L'importance du rôle du foie semble établie par les faits suivants :

1° Les lésions du foie (cirrhose, ictère) s'accompagnent de purpura ;

2° On voit souvent l'insuffisance hépatique chez les malades atteints de purpura ; l'épreuve de la glycosurie alimentaire est souvent positive ;

3° Expérimentalement, chez le lapin, Grenet n'a pu reproduire le purpura qu'en provoquant des lésions hépatiques.

Il est actuellement démontré que le foie arrête des poisons venant de l'intestin. Le jour où ces fonctions d'arrêt sont supprimées, par suite d'une lésion hépatique, ces poisons passent dans le sang et peuvent altérer sa composition chimi-

que et hématologique. Depuis les travaux de Delezenne, on admet que le foie malade (lésion produite par injection de peptone de Vitte dans les expériences que Delezenne faisait sur des chiens) arrête les substances coagulantes et laisse passer dans le sang les substances anticoagulantes ; de plus, le foie malade sécrète une substance anticoagulante, l'antithrombine, hépatique (Holf, Herry), qui favorise les hémorragies en diminuant la coagubilité sanguine.

On sait d'ailleurs que les altérations du foie prédisposent aux hémorragies ; l'écoulement de sang par le nez ou par les voies digestives fait partie du complexus symptomatique de la cholémie. Expérimentalement, Doyon, Kareff, Holf ont montré que l'extirpation du foie diminue (fibrinolyse), puis supprime (hypinose) la coagubilité du sang.

Gilbert, Carnot, ont montré que l'addition d'extrait hépatique à du sang normal *in vitro*, accélère la coagulation, d'où l'emploi de suc hépatique pour prévenir ou arrêter les hémorragies.

Les lésions sanguines et les lésions hépatiques paraissent donc jouer le principal rôle dans la production des hémorragies cutanées et muqueuses qu'on observe dans la Maladie de Werlhof. La lésion hépatique crée la tendance générale aux hémorragies ; les lésions sanguines (chimiques et hématologiques) font les hémorragies.

Il nous reste à établir quelle est la cause des altérations hépatiques et sanguines. La cause nous paraît être la toxhémie gastro-intestinale. Pour Hayem, Lenoble, l'intestin malade donne des produits mal élaborés, qui passent dans le sang, altèrent sa composition chimique, lèsent les globules rouges ou blancs. Ces poisons frappent encore les organes sanguiformateurs ; ceux-ci, obligés à une production exagérée, ne fabriquent que des produits mal élaborés, mégaloblastes, normoblastes, pseudo-parasites de Hayem. Les poisons produits par la toxhémie gastro-intestinale frappent sur-

tout le foie ; nous venons de voir comment le foie pouvait agir sur la composition chimique du sang. Avec Hayem et Lenoble, on peut penser que la toxhémie gastro-intestinale lèse le sang circulant soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire du foie.

La pathogénie de la Maladie de Werlhof ne nous paraît pas trop éloignée de celle des maladies hémorragiques (purpuras, scorbut, hémophilie), puisque les auteurs, pour faire la pathogénie de ces diverses maladies, ont invoqué, comme dans la Maladie de Werlhof, des théories nerveuses, des théories infectieuses, des altérations des organes (foie en particulier), des lésions sanguines.

Dans ces quatre maladies (Werlhof, purpuras, scorbut, hémophilie), on trouve :

1° *Théories nerveuses.* — Les théories nerveuses, qui expliquent la pathogénie de la Maladie de Werlhof, sont exactement les mêmes que celles des purpuras primitifs, lésions du système nerveux central (Vulpian, lésion du cervelet), Brown-Séquard (le Pont de Varole), lésions du système nerveux périphérique (névrite, Grenet), lésions du sympathique (Bouchard, Simon, Clément).

On ne retrouve pas les théories nerveuses dans la pathogénie du scorbut infantile, mais dans la pathogénie de l'hémophilie, les lésions nerveuses ont été soutenues par Lancereaux, Lapeyre. Ces auteurs se basent sur les arguments suivants : Olivier, Vulpian, obtiennent des ecchymoses, des hémorragies viscérales, par des lésions de l'isthme de l'encéphale ; d'autre part, on observe, à la suite de lésions médullaires, des congestions vésicales, parfois des foyers hémorragiques.

Nous avons vu que les lésions nerveuses des purpuras ou de la Maladie de Werlhof sont insuffisantes pour produire l'éruption. Il en est de même des lésions nerveuses de l'hémophilie, insuffisantes pour produire les hémorragies ; aussi

les théories nerveuses sont-elles de nos jours fortement combattues.

2° *Théories infectieuses.* — Nous avons vu que la Maladie de Werlhof était considérée par certains auteurs, entre autres Martin de Gimard, comme une maladie infectieuse à microbe inconnu. Dans les purpuras primitifs autres que la Maladie de Werlhof, l'infection paraît jouer le principal rôle. On a trouvé, en effet, dans le sang, des microcoques, des bacilles, des microbes divers, streptocoques, pneumocoques, coli-bacilles.

On retrouve une théorie infectieuse de l'hémophilie, théorie aujourd'hui complètement abandonnée.

Pour le scorbut infantile, les théories infectieuses sont soutenues par un grand nombre d'auteurs :

Hayem fait du scorbut une maladie infectieuse à microbe inconnu.

Ausset, une infection du type pasterellose à point de départ intestinal.

Spolverini, une infection coli-bacillaire. Enfin, avec Barlow, le scorbut infantile est aujourd'hui considéré comme une infection digestive.

Les théories infectieuses, admises pour le scorbut infantile et certains purpuras, sont abandonnées pour l'hémophilie et la Maladie de Werlhof.

3° *Théories sanguines.* — Les lésions sanguines sont les mêmes dans les purpuras et dans la Maladie de Werlhof et répondent à la formule de Lenoble (formule des purpuras myéloïdes :

Absence de rétraction du caillot ;

Réaction myéloïde toujours constante ;

Modifications profondes des hématoblastes.

Les lésions sanguines de l'hémophilie sont cependant différentes de celles des purpuras myéloïdes dans les lésions sanguines des états hémophiles dénommés par Lenoble pseudo-

hémophiles (certains cas de variole hémorragique, de typhoïde, de leucémie) dans lesquels on trouve la réaction myéloïde et l'irrétractilité du caillot.

Enfin, dans le scorbut infantile, Lenoble a trouvé :

Une réaction myéloïde atténuée ;
Une altération des hématoblastes de Hayem ;
Une absence de rétraction du caillot ;
Une diminution notable de l'hémoglobine ;
Une leucocytose légère.

Ce sont là, à très peu de chose près, des altérations identiques à celles observées dans le purpura. Aussi Lenoble considère-t-il le scorbut infantile comme une forme de purpura myéloïde.

Il y a donc, d'après Lenoble, des lésions sanguines identiques dans les purpuras, la Maladie de Werlhof, les états hémophiles et le scorbut infantile.

4° *Altérations des organes.* — Le thymus, l'ovaire, le rein, peuvent être altérés aussi bien dans les purpuras que dans le scorbut ou l'hémophilie, et ces lésions ont donné lieu, nous l'avons vu, à des théories viscérales nombreuses ; mais ce sont surtout les lésions hépatiques qui sont communes à ces maladies hémorragiques.

Les lésions du foie ont été établies, dans la Maladie de Werlhof, par Delezenne, Gilbert ; de même, dans les purpuras, par Grenet, Kareff. Dans le scorbut infantile, les lésions hépatiques ont été signalées par Mossé, Rivet ; de même, dans l'hémophilie, par Gilbert et Lereboullet. Etudiant les rapports qui existent entre l'hémophilie et la cholémie familiale, ces auteurs ont fait de l'hémophilie la forme hémorragique de la cholémie.

Dans la Maladie de Werlhof, la lésion hépatique altère le milieu sanguin par la production d'une substance anticoagulante, par un défaut de fibrine ; de même, dans l'hémophilie, le retard de la coagulation (soit par défaut de matière fibrinogène, défaut ou imperfection de plasmase, présence d'une

substance anticoagulante). Ce retard est causé par la lésion hépatique, qui a pour conséquence un défaut de matière fibrinogène, et la présence dans le sang de la substance anticoagulante, l'antithrombine hépatique.

Nous avons vu que les altérations du foie prédisposent aux hémorragies ; donc, rien d'étonnant de voir les lésions hépatiques dans les maladies hémorragiques (purpuras, scorbut, hémophilie).

Ainsi, par les théories pathogéniques communes, théories nerveuses, théories infectieuses, et surtout par les lésions sanguines et hépatiques, nous paraissent justifiés les liens de parenté que nous avons essayé d'établir entre l'entité nosographique, « Maladie de Werlhof », et certaines maladies hémorragiques, purpuras, états hémophiles, scorbut infantile).

CHAPITRE IX

Pronostic

Le pronostic de la Maladie de Werlhof est en général bénin. Pour Lasègue, Marfan, Bureau, amélioration rapide ; pas de convalescence, pas de conséquences fâcheuses.

Cependant, Martin de Gimard a vu la Maladie de Werlhof se transformer en purpura fébrile mortel. Ladevèze signale un cas de mort au cours de cette maladie. Mantel rapporte un cas qui dura six mois. Apert et Rabé ont observé et décrit une Maladie de Werlhof chronique. Marfan a observé une forme chronique de la maladie, dans laquelle les ecchymoses géantes se reproduisirent pendant un an, sans trouble de la santé. Enfin, la Maladie de Werlhof peut récidiver, comme dans l'observation que nous rapportons.

Le pronostic peut être assombri par des complications hémorragiques. Les hémorragies, sans être mortelles, pourront laisser un état de faiblesse générale qui nuira au développement de l'enfant et le rendra plus susceptible vis-à-vis d'une infection ultérieure.

Etant donné les liens étroits de parenté que nous démontrons exister entre le Werlhof, les purpuras, l'hémophilie, les états hémophiles et certains cas de scorbut, un enfant atteint de Maladie de Werlhof peut devenir par la suite un hémophile (hémophilie acquise) ou présenter des dispositions particulières à faire de graves hémorragies au cours d'affections diverses.

Malgré ces complications, le pronostic de la Maladie de Werlhof reste bénin, et c'est là un des caractères fondamentaux sur lesquels s'édifie la notion de cette maladie.

CHAPITRE X

Traitement

Le traitement du Werlhof consiste à prévenir les hémorragies de la peau et des muqueuses, à les arrêter si ces hémorragies se produisent, enfin à combattre l'anémie par un traitement général.

On peut employer les *vaso-constricteurs* : l'*ergotine*, à la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme, selon l'âge de l'enfant, dans une potion de 120 grammes.

L'hydrastis canadensis, extrait fluide, de XX à L gouttes.

Chendrikowky a employé avec succès la *stypticine*, donnée trois ou quatre fois par jour, à la dose de 0 gr. 04. Cianni, Marcel Labbé, Ameuillé, ont vu les taches de purpura disparaître après deux injections hypodermiques de 1 cc. 3 de chlorhydrate d'adrénaline à 1/1000e.

Avec les vaso-constricteurs, on emploiera les hémostatiques, le *chlorure de calcium* à la dose de 2 grammes, dans une potion de 120 grammes ; le *perchlorure de fer*, XXX gouttes par jour, dans un peu d'eau sucrée.

Un certain nombre d'auteurs sont partisans des injections de sérum. Weill injecte du sérum de chèvre. Beaujard-Labbé, du sérum antidiphtérique. Tixier recommande les injections sous-cutanées de peptones de Vitte en solution à 5 %. Il faut se rappeler que, chez ces malades, la piqûre de l'injection peut donner naissance à une hémorragie grave, peut-être mortelle.

Si, au cours de la maladie, il se produit une hémorragie, on l'arrêtera selon les procédés classiques (compression, ba-

digeonnages avec des solutions vaso-constrictives, cocaïne, antipyrine, ferripyrine), traitement variable selon le lieu où s'est produite l'hémorragie.

Contre le Werlhof, les auteurs classiques emploient encore les antiscorbutiques : sirop de Raifort composé, 10 à 30 grammes chez les enfants, ou du sirop de cochlearia ; du jus d'orange, du jus de citron, de la salade de cresson chez les plus grands.

Au point de vue du traitement général, corriger les vices alimentaires que l'on trouve souvent précédant le Wherlof. Donner à l'enfant une bonne alimentation.

Employer les toniques généraux : quinquina ; les reconstituants : glycérophosphate de chaux, arséniate de soude.

Les malades, comme le fait remarquer M. le professeur Baumel, doivent continuer longtemps le traitement. Ils doivent aussi garder le repos à peu près absolu jusqu'à guérison complète ; la station debout suffit pour augmenter l'éruption purpurique, principalement celle des membres inférieurs.

CONCLUSIONS

I. Dans l'étude clinique des purpuras primitifs, la Maladie de Werlhof mérite sans doute une place spéciale.

II. Cette maladie est essentiellement caractérisée :

1° Au point de vue clinique, par des hémorragies spontanées, surtout cutanées à grandes ecchymoses ; par l'absence de fièvre et de troubles généraux ;

2° Au point de vue hématologique, par des lésions sanguines établies par Lenoble :

Absence de rétraction du caillot ;

Réaction myéloïde toujours constante ;

Modifications profondes des hématoblastes.

III. Le diagnostic doit être fait avec les autres purpuras primitifs, l'hémophilie, le scorbut infantile. Ce diagnostic présente des difficultés en raison des ressemblances cliniques et hématologiques, qui semblent réunir ces différentes maladies, tout en maintenant cependant l'unité hématologique de l'hémophilie.

IV. Une des causes de la Maladie de Werlhof se trouve peut-être dans l'état de toxhémie d'origine gastro-intestinale (Hayem, Lenoble), qu'on retrouve chez ces petites malades, et qui peut altérer le sang circulant, soit directement, soit par l'intermédiaire du foie.

V. A titre d'hypothèse, et tout en conservant l'unité clinique de la Maladie de Werlhof, nous avons recherché les liens de

parenté qu'on pourrait établir, au point de vue étio-pathogénique entre cette maladie et certains purpuras, le scorbut infantile et les états hémophiles.

VI. Le pronostic de la Maladie de Werlhof est en général bénin. Le traitement consiste dans l'emploi des vaso-constricteurs, des hémostatiques, des antiscorbutiques et des reconstituants.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 14 Décembre 1910.
Pour le Doyen :
l'Assesseur délégué,
G. SARDA.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 15 Décembre 1910
Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil
de l'Université délégué,
LÉON PÉLISSIER.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Adoue. — Le purpura rhumatoïde. Troubles gastro-intestinaux. — Thèse Toulouse, 1904-1905.

Ameuille et Labbé. — Purpura hémorragique avec réaction myéloïde. — Société médicale des Hôpitaux, 1905.

Apert. — Purpura ; ses modalités cliniques. — Thèse Paris, 1897.

Apert et Rabot. — Maladie de Werlhof à forme chronique. — Bulletin médical, nov. 1897.

Ausset. — Maladie de Barlow et rachitisme. — Semaine médicale, 1898.

— Maladie de Werlhof. — IV^e^ Congrès gynécologique, obstétrique et pédiatrie, Rouen, 1904.

Azua (De). — Le purpura. — XIV^e^ Congrès international de médecine, 1903.

Bailly. — Purpura chronique et angiosclérose. — Thèse Paris, 1910.

Barbé. — Purpura. — Bulletin médical de l'Algérie, 1909.

Barlow. — Scorbut infantile. — Société de pédiatrie, déc. 1902.

— Traité des maladies de l'enfance (Gaucher, Comby, Marfan, article « Scorbut infantile »).

Barbe et Gaucher. — Purpura. — Traité de médecine et de thérapeutique, tome III.

Baumel. — Maladies des enfants.

Besançon et Labbé. — Traité d'hématologie.

Benedetti. — Etiologie et pathogénie du purpura primitif. — Archives de médecine infantile, 1904.

Bérard et Rouher. — Purpura. — Gazette des hôpitaux, 1907.

Bensaude et Rivet. — Le caillot dans le purpura. — Société de biologie, 1904.

Bouchard. — Pathologie générale.

Bouchot (Gabriel). — Contribution à l'étude du syndrome scorbutiforme des jeunes enfants. — Thèse de Paris, 1906.

Bousrez. — De quelques localisations rares de l'œdème dans le purpura. — Thèse de Nancy, 1909.

Bureau. — La Maladie de Werlhof. — Gazette médicale de Nantes, 1904.

Calmels. — Troubles gastro-intestinaux dans le purpura. — Thèse de Paris, 1902.

Carnot. — Emploi de la gélatine comme hémostatique. — Presse médicale, 1897.

Carnot et Gilbert. — Opothérapie hépatique dans les hémorragies. — Société de biologie, 1897.

Castel (Du). — Diverses espèces de purpura. — Thèse d'agrégation, 1883.

Claude. — Purpura. — Revue mensuelle des maladies de l'enfance, 1895.

Claisse. — Purpura. — Manuel de médecine Debove et Achard.

Comby. — Scorbut infantile. — Société de pédiatrie, 1902.

— Traité des maladies de l'enfance.

Concetti. — Sur deux cas de Maladie de Barlow. — *Rivista di clinica pediatrica*, mars 1909.

— Purpura primitif de l'enfance. — Annales de médecine et de chirurgie infantiles, 1905.

Dieulafoy. — Traité de pathologie interne.

— Clinique médicale Hôtel-Dieu. Leçon sur les purpuras, 1903.

Faisans. — Des purpuras. — Thèse de Paris, 1881.

Farcy. — Etude sur les purpuras secondaires. — Thèse Paris, 1901.

Gaucher et Lacapère. — Purpura. — Société médicale des hôpitaux, Paris, 1897.

Gaucher. — Traité des maladies de la peau, tome II.

Gaultier. — Purpura hémorragique chez une femme atteinte de cirrhose atrophique alcoolique. — Archives générales de médecine, 1905.

Gimard (De). — Des purpuras infectieux primitifs. — Thèse Paris, 1888.

Grasset. — Physiopathologie clinique ; appareil urinaire.

Grenet (Henri). — Pathogénie du purpura. Recherches cliniques et expérimentales. — Thèse Paris, 1905.

Guinon. — Paroxysmes douloureux abdominaux au cours du purpura chez l'enfant. — Revue des maladies de l'enfance, 1906.

Hann et Spillman. — Syndrome abdominal du purpura rhumatoïde. — Revue des maladies de l'enfance, 1904.

Hanot et Luzet. — Hémophilie, purpura. — Archives de médecine expérimentale, 1890.

Hayem. — Leçons sur les maladies du sang.

— Du sang. — Paris, 1904.

Hirtz et Bernheim. — Deux cas de purpura. — Société médicale des hôpitaux de Paris, 1897.

Hutinel. — Maladie de Barlow. — Société de pédiatrie, nov. 1902.

— Les formes frustes du Barlow. — Presse médicale, 1904.

— Purpura. — Revue générale de clinique et de thérapeutique, 1908.

Isnard. — Un cas d'hémophilie de nature paludéenne. — Thèse Montpellier, 1905.

Labbé (M.). — L'hémophilie ; pathogénie, traitement. — Revue de médecine, 1908.

— Le caillot dans le purpura et l'hémophilie. — Lyon médical, 1907.

Lasègue. — Werlhof. — Archives générales de médecine, 1876.

Lenoble. — Thèse de Paris, 1898.

— Etude du caillot et du sérum dans le purpura. — Congrès de médecine, Paris, 1900.

— Conception des purpuras d'après leur formule anatomo-sanguine. — Archives médecine expérimentale, 1903.

— Hématologie d'un cas de Maladie de Barlow. — Société anatomique, 1904.

Leenhardt. — Maladie des organes hématopoïétiques. — Pratique médicale des maladies des enfants.

Ladevèze. — Un cas de Werlhof mortel. — Lyon médical, 1903.

Marfan. — Traité des maladies de l'enfance.

— Médecine Moderne, 1896.

— Annales de chirurgie et de médecine infantile, nov. 1910.

Mathieu. — Antécédents des purpuriques. — Presse médicale, 1907.

— Dictionnaire Dechambre (Purpura).

Merklen. — Les modifications du sang au cours du Barlow. — Gazette des hôpitaux, 1908.

Meynet. — Contribution à l'étude du purpura.— Thèse Lyon, 1896.
Miodet (Albert). — Les formes chroniques du purpura hémorragique. — Thèse Paris, 1905.
Mornu (J.). — Contribution à l'étude du purpura. — Thèse Paris, 1905.
Mossé et Iversiné. — Insuffisance hépatique aiguë et purpura. — Congrès de Nancy pour l'avancement des sciences, 1898.
Mourre. — Le purpura dit hépatique. — Thèse Paris, 1900.
Netter. — Scorbut infantile. — Semaine médicale, 1899.
— Hémophilie. — Société de pédiatrie, 1902.
Nobecourt. — Précis de médecine infantile.
Paugam. — Contribution à l'étude de la Maladie de Barlow en France. — Thèse Paris, 1901.
Pohn. — Trois nouveaux cas de scorbut infantile. — Province médicale, 1910.
Raffin de la Raffinie. — Purpura et tuberculose. — Thèse Bordeaux, 1905.
Rivet et Bensaude. — Hémophilie. — Archives générales de médecine, 1905.
— Les formes chroniques du purpura hémorragique. — Gazette des hôpitaux, 1902.
Robert. — Purpura hémorragique et tuberculose chronique. — Thèse Paris, 1904.
Rendu. — Purpura exanthématique ; pathogénie. — Semaine médicale, 1898.
Simon. — Purpura primitif de l'enfance. — Gazette des hôpitaux, 1904.
Sortais. — Le purpura. — Thèse Paris, 1896.
Starck. — Maladie de Barlow. — *Handbuch der Kinderh*, 1906.
Weckler. — Contribution à l'étude du purpura cachectique. — Gazette des hôpitaux, 1908.
Weill et Halle. — Maladie de Barlow. — Gazette des hôpitaux, 1905.
Weill. — Maladie de Barlow. — Lyon médical, 1905.
— Traité des maladies de l'enfance.
— Etude du sang chez les hémophiles. — Gazette des hôpitaux, 1906.
— L'hémophilie. — Presse médicale, 1905.

Werlhof. — Commercium Noricum Nuremberg, 1735. Cité par Lasègue. — Archives générales de médecine, 1876.

Viellard. — Etude des crises abdominales en rapport avec le purpura. — Thèse Paris, 1907.

Vigier. — Du classement des purpuras. — Thèse Bordeaux, 1903.

Vilmain. — Contribution à l'étude du purpura. — Thèse Nancy, 1905.

Ziegler. — Ostéo-tabes infantile et purpura. — Gazette des hôpitaux, 1906.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.